

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑨ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑫ 451.175	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	
	⑭ 2-9-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.909
2 36865
CASE 5575

⑮ PRIORIDADES: ⑯ NUMERO	⑰ FECHA	⑱ PAIS
609.914	3-9-75	E.U.A.

⑲ FECHA DE PUBLICIDAD	⑳ CLASIFICACION INTERNACIONAL	㉑ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

㉒ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES CUATERNARIAS QUE TIENEN PROPIEDADES HIPOGLICEMICAS"

㉓ SOLICITANTE (S)
PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, E.U.A.

㉔ INVENTOR (ES)
Donald Ernest Kuhla

㉕ TITULAR (ES)

㉖ REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.- 63.909

1 Esta invención se refiere a sales cuaternarias
heterocíclicas condensadas, como agentes hipoglicémicos, y
más particularmente a sales cuaternarias de imidazo- $\left[1,2-$
-a $\right]$ piridinio, imidazo $\left[1,5-a\right]$ piridinio, pirrolo $\left[1,2-a\right]$
5 pirazinio, pirazolo $\left[1,5-a\right]$ piridinio, imidazo $\left[2,1-a\right]$ iso-
quinolinio e imidazo $\left[5,1-a\right]$ isoquinolinio, como agentes pa-
ra disminuir el azúcar en la sangre oralmente efectivos en
el tratamiento de la diabetes.

10 Además de la insulina, que se administra usualmen-
te en forma subcutánea, el medicamento oral más útil emplea-
do en el tratamiento de las diabetes son las sulfonilureas,
muchas de las cuales se vencen ordinariamente. Además, se
emplean también las biguanidas ya sea sólo o en combina-
ción con sulfonilureas en el tratamiento de esta enfermedad.

15 Recientemente, las sales de 3-(2-pirimidinil)-imi-
dazolio 1-substituidas han sido reivindicadas en la Patente
Belga 743.510 y la Solicitud de Patente Alemana 1.964.282,
siendo activas como agentes hipoglicémicos. La solicitud de
Patente Japonesa 7305899 reporta la síntesis de piridinio-
20 -pirazino y su empleo como disminuidores de los niveles del
ácido graso libre y del azúcar en la sangre. Wiegand y otros,
J. Med. Chem., 15, 1326 (1972), revisaron y reportaron la
actividad hipoglicémica de un número de sales de azolilpiri-
dinio, mientras que la Patente de los Estados Unidos nº
25 3.860.718 enseña el empleo de las sales de imidazo $\left[2,1-b\right]$
tiazolio como agentes para disminuir el azúcar en la sangre.

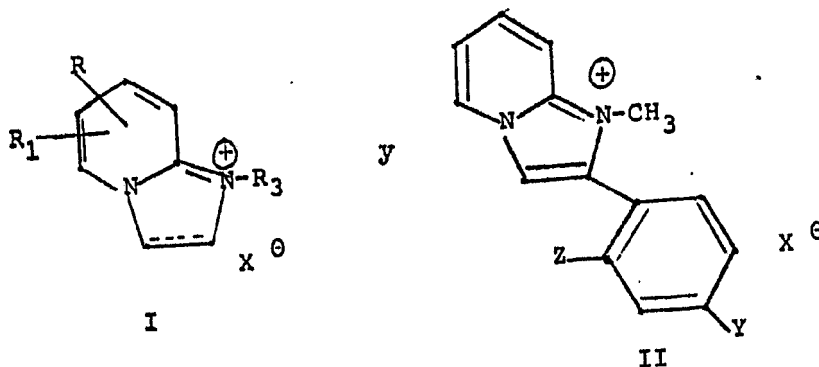
El yoduro de 2,3,9-trimetilbencimidazo $\left[2,1-b\right]$
tiazolio se ha preparado por de Stevens y otros, J. Am. Chem.
Soc, 79, 5710 (1957) y el imidazo $\left[2,1-b\right]$ tiazolio por Kon-
30 do, y otros, J. Pharm. Soc., Japón, 57, 1050 (1937) (C.A.

1 32, 3398 (1938) y Kockhöfen, y otros, Chem. Ber, 88, 1109
(1955) (C.A. 50 13911 [1956]).

5 Los Dissertation Abstracts 68-11.711 reportan la
síntesis del metoyoduro de imidazo[1,5-a]piridina, mien-
tras que Bradsher y otros, J. Heterocyclic Chem. 2, 331
(1965), reportan la preparación del bromuro de 1,2,3-trime-
tilimidazo[1,2-a]piridinio, el bromuro de 1-metil-2-fe-
nilimidazo[1,2-a]piridinio, el bromuro de 1-fenil-2-me-
tilimidazo[1,2-a]piridinio, el perclorato de 1-fenilimi-
10 dazo[1,2-a]piridinio, el perclorato de 1-metilimidazo-
[1,2-a]piridinio, el bromuro de 1-bencil-2-fenil-imidazo-
[1,2-a]piridinio y el bromuro de 1-bencil-2-metilimidazo-
[1,2-a]piridinio.

15 Se ha descubierto ahora que las sales cuaterna-
rias de imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,5-a]piridi-
na, pirrolo[1,2-a]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina,
imidazo[2,1-a]isoquinolina e imidazo[5,1-a]isoquinoli-
na son agentes hipoglicémicos oralmente efectivos útiles
en la reducción de los niveles de azúcar en la sangre de
20 los diabéticos.

El primer grupo preferido de compuestos, son aque-
llos de las fórmulas:

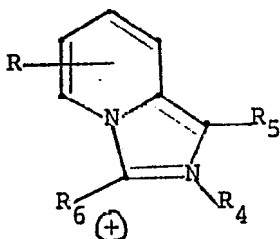


1 en donde R es hidrógeno o los átomos de hidrógeno y carbono que comprenden una porción 6,7-benzo condensada; R₁ es de hasta dos miembros seleccionados de hidrógeno, cloro, metilo, metoxi, y benciloxi; R₂ es bencilo, furfurilo, alfa-naftilmetilo, beta-naftilmetilo, 8-quinolilmetilo, beta-fenetilo o bencilo substituido por cloro, flúor, dicloro, trifluorometilo, ciano metilsulfonilo, dimetilsulfamoi
 5 lo, carbetoxi, fenilo o metoxi; X es un anión farmacéutica_{mente} aceptable; Y es cloro, bromo o metoxi; y Z es hidrógeno o cloro.
 10

La línea discontinua mostrada en la estructura I anterior representa una ligadura opcional, de manera que la presente invención pretende abarcar tanto la forma 2,3-di
 15 hidro como la deshidro, de los compuestos de imidazo[1,2-a]piridinio.

Especialmente preferidos dentro de este primer grupo de compuestos, son aquellos de la fórmula I, en donde R es hidrógeno y R₂ es bencilo o bencilo substituido. Son también especialmente preferidos aquellos compuestos de la
 20 fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno y R es el átomo de carbono y de hidrógeno que completa una porción 6,7-benzo condensada. Un tercer grupo de compuestos especialmente preferido es el que comprende aquellos de la fórmula II.

El segundo grupo de compuestos dentro del alcance de la invención, es el que comprende aquellos de la fórmula
 25

X[⊖]

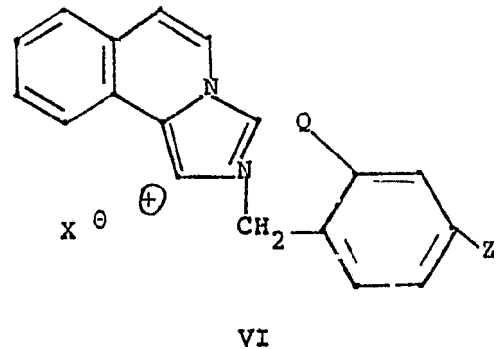
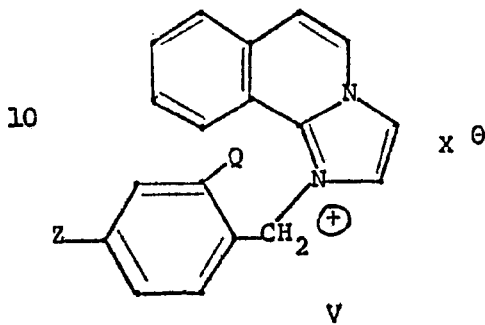
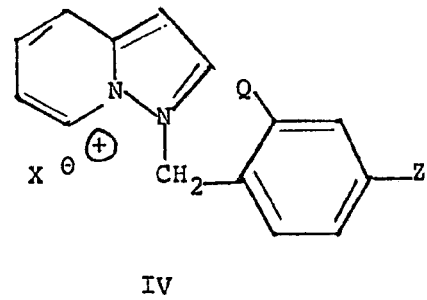
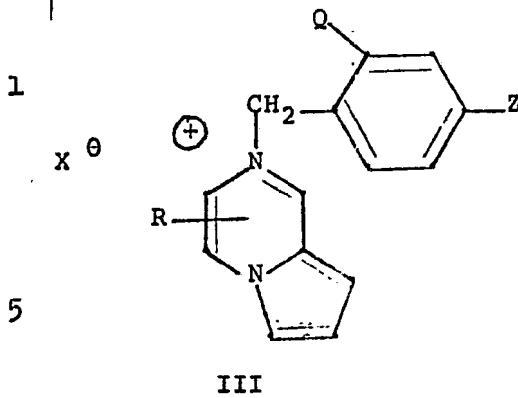
VII

30

1 en donde R es hidrógeno o los átomos de carbono y de hidrógeno que completan una porción 6,7-benzo condensada; R₄ es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, bencilo o bencilo substituído en donde el substituyente es cloro o
5 dicloro; R₅ y R₆ son cada uno fenilo o hidrógeno, con la condición de que cuando R₅ y R₆ son ambos hidrógeno, R₄ es bencilo o bencilo substituído, en donde dicho substituyente es cloro o dicloro; y X es un anión farmacéuticamente aceptable. El compuesto en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno,
10 R₄ es metilo, R es hidrógeno y X es yoduro, el cual es reportado con una actividad no especificada en Dissertation Abstracts 68-11, 711, está exento de cualquier actividad hipoglicémica significativa. .

15 Son especialmente preferidos dentro de este grupo, los compuestos en donde R, R₅ y R₆ son hidrógeno. Un segundo grupo especialmente preferido, comprende aquellos en donde R₄ es metilo y R₅ es fenilo. Un tercer grupo de compuestos hipoglicémicos especialmente preferido, comprende aquellos en donde R₄ es metilo y R₆ es fenilo. Un grupo final de compuestos especialmente preferidos, comprende aquellos en donde R es el átomo de carbono y de hidrógeno que
20 completa una porción 6,7-benzo condensada, y R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno.

25 El tercer grupo de compuestos preferidos dentro del alcance de la presente invención, comprende aquellos de las fórmulas



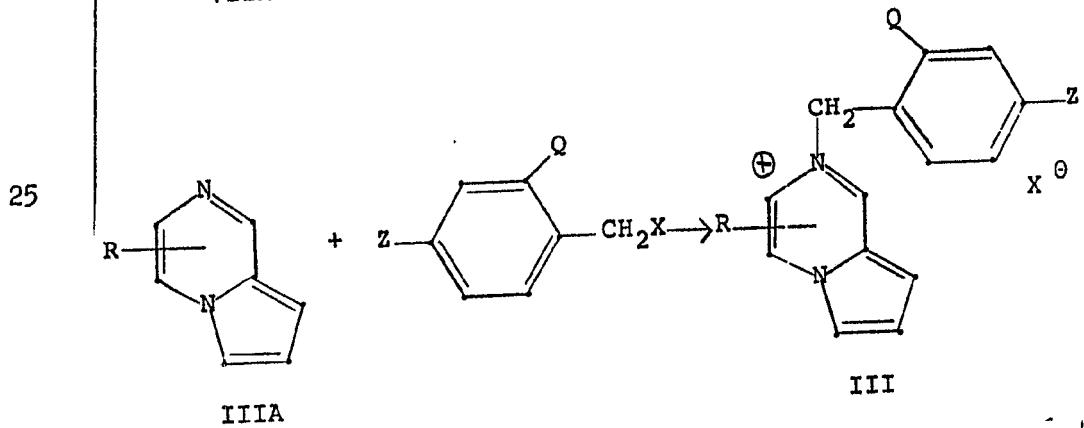
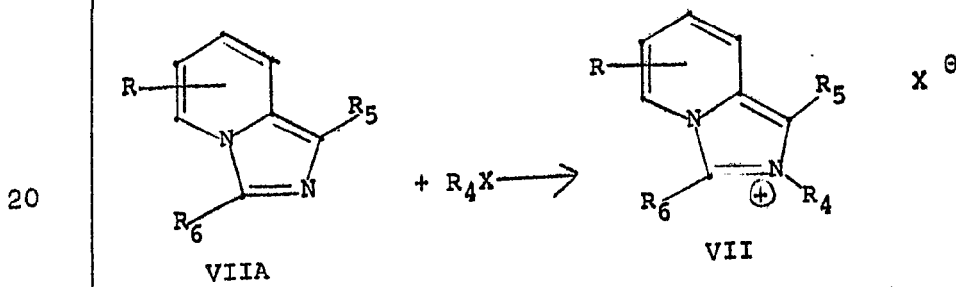
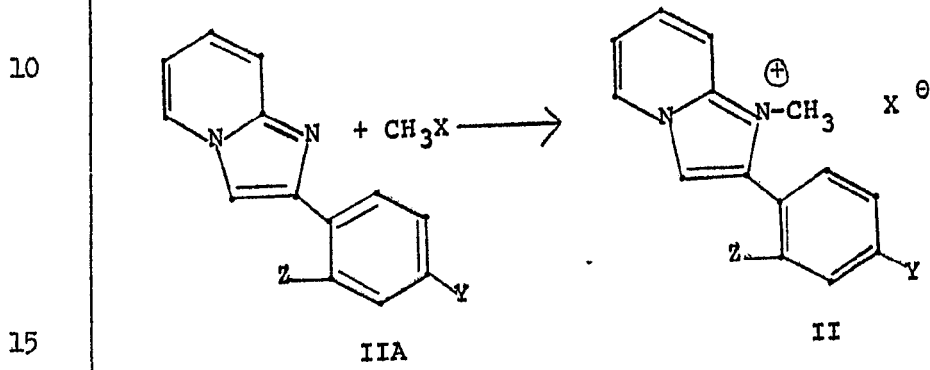
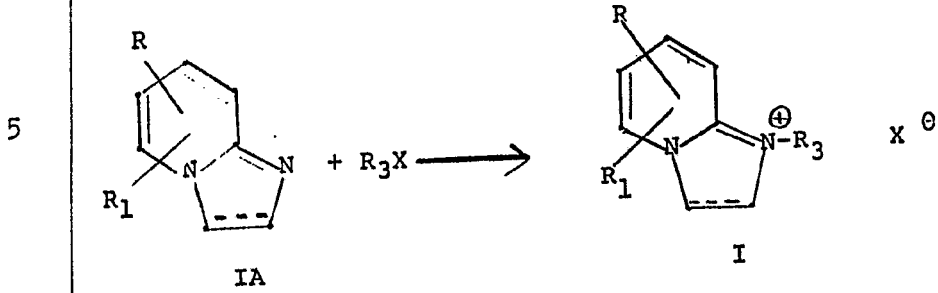
15 en donde R es hidrógeno o los átomos de carbono e hidrógeno que completan una porción 3,4-benzo condensada; Q y Z son cada uno hidrógeno o cloro; y X es un anión farmacéuticamente aceptable.

20 En todos los grupos preferidos mencionados con anterioridad de agentes para disminuir el azúcar en la sangre, se prefiere que X sea cloro, bromo, yodo o sulfato.

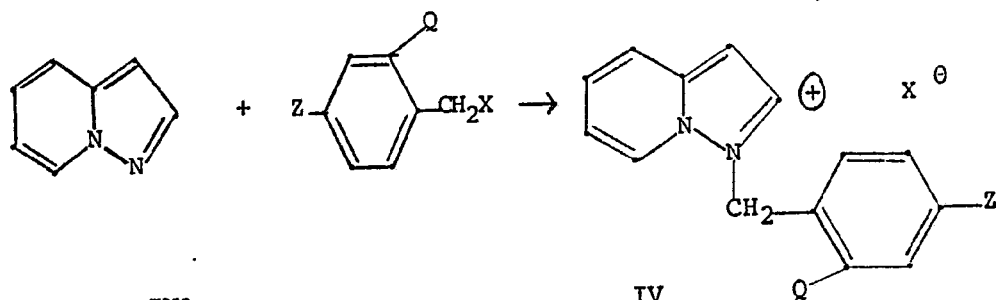
25 También útiles como agentes antidiabéticos y considerados dentro del alcance de la presente invención, se encuentran los compuestos conocidos, las sales de 1-bencil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridinio y de 1-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridinio, en donde el anión de dichas sales es uno de los farmacéuticamente aceptables.

30 Los agentes hipoglicémicos de la presente invención se sintetizan mediante la reacción de un halogenuro adecuado con el sistema de anillo heterocíclico apropiado,

1 exhibido como sigue:



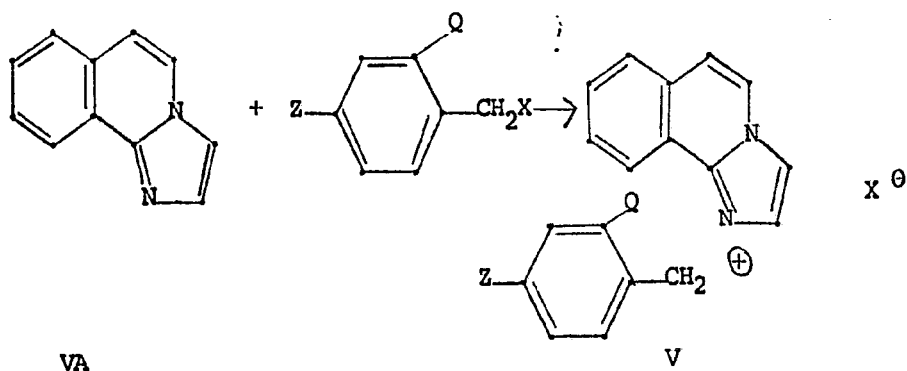
1



IVa

IV

5



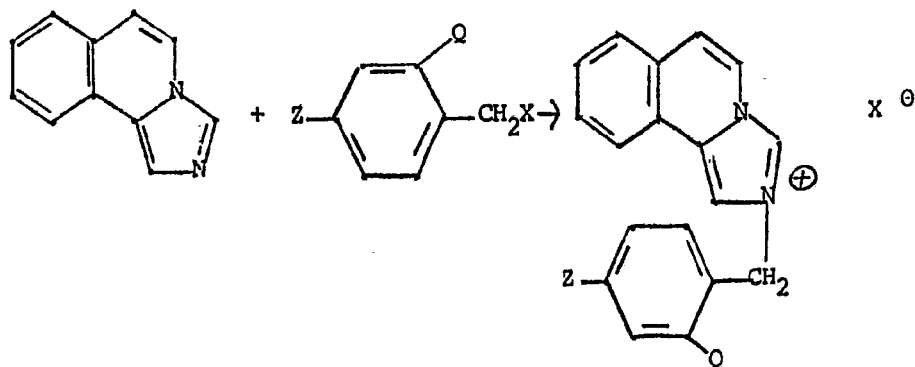
Va

V

10

y

15



Via

VI

20

25 en donde R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, Q, Y, Z y X son según se describió previamente.

La transformación de los compuestos heterocíclicos, mencionados con anterioridad a sales cuaternarias, se efectúa mediante la reacción con un halogenuro, en donde X es preferiblemente cloro, bromo o yodo. Dicha reacción pue-

30

1 de conducirse entre cantidades equimolares de los dos reac-
tivos, ya sea en forma neta o en presencia de un solvente
inerte a la reacción adecuado. Cuando se conduce en una for-
ma neta, puede emplearse un gran exceso del halogenuro, ac-
5 tuando bajo estas condiciones como reactivo y como solvente.

Por solvente inerte a la reacción se quiere dar a
entender aquel que no reacciona en ningún grado apreciable
con el producto o los reactivos bajo las condiciones de di-
cha reacción. Los solventes adecuados para la solubilización
10 de los reactivos que conducen a los compuestos cuaternarios
pueden ser de una naturaleza variada, y pueden incluir alca-
noles inferiores, alquilnitrilos inferiores, dialquilonas
inferiores, éteres dialquílicos inferiores y cíclicos e hi-
drocarburos aromáticos líquidos. El solvente preferido para
15 esta reacción es el acetonitrilo.

El tiempo de reacción no es crítico y depende de
la temperatura, de la concentración y de la reactividad inhe-
rente de los reactivos. Cuando se emplean temperaturas de ba-
ño de vapor, el término de la reacción requiere usualmente
20 de un calentamiento de toda la noche.

El producto se aísla mediante enfriamiento de la
mezcla de reacción para inducir la cristalización o la con-
centración inicial de la mezcla de reacción seguida por en-
friamiento y adición de un segundo solvente para inducir la
25 cristalización. La purificación adicional del producto fi-
nal se facilita mediante trituración o recristalización en
un solvente apropiado.

Según se mencionó previamente, la formación de
sal cuaternaria se efectúa preferiblemente en donde X del
30 agente de alquilación es bromo, cloro o yodo. Después del

1 aislamiento de estas sales, la naturaleza de la variable X
puede alterarse tratando inicialmente una solución acuosa
de halogenuro cuaternario con un equivalente de óxido de
5 plata, seguida por separación del halogenuro de plata pre-
cipitado y tratamiento de la solución acuosa de la base
cuaternaria con por lo menos un equivalente de un ácido
apropiado HX.

Alternativamente, la base cuaternaria puede obte-
nerse haciendo pasar una solución de una sal a través de
10 una columna de resina de intercambio de iones básica, tra-
tando después el eluato con el mismo ácido o uno diferente.

En la utilización de la actividad quimioterapéuti-
ca de aquellos compuestos de la presente invención que for-
man sales cuaternarias, se prefiere, por supuesto, utilizar
15 sales farmacéuticamente aceptables. Aunque la insolubilidad
en el agua, la toxicidad, o la falta de naturaleza cristali-
na puede hacer a alguna especie de sal en particular inadecuada,
o menos deseable para utilizarse como tal en una apli-
cación farmacéutica dada, el agua insoluble o las sales tó-
20 xicas pueden convertirse al hidróxido cuaternario farmacéuti-
camente aceptable correspondiente, mediante descomposición
de la sal según se describió antes, o alternativamente pue-
den convertirse a cualquier sal cuaternaria farmacéuticamen-
te aceptable.

25 Son ejemplos de aniones farmacéuticamente acepta-
bles diferentes a los halogenuros, el nitrato, el sulfato,
el fosfato, los alcanatoos, el lactato, el citrato, el tar-
trato, el succinato y el maleato.

El intermediario heterocíclico que conduce a las
30 sales cuaternarias de la presente invención, se prepara me-

1 diante procedimientos conocidos o mediante métodos descri-
tos en la presente a continuación. Los intermediarios de
halogenuro son reactivos comerciales o se sintetizan median
te procedimientos ya sea mostrados en la literatura química
5 o que son familiares a aquellos expertos en la técnica.

Las sales cuaternarias, que son agentes hipoglicémicos útiles en mamíferos, pueden administrarse ya sea como agentes terapéuticos individuales, o como mezclas de agentes terapéuticos. Pueden administrarse sólo, pero general-
10 mente se administran con un portador farmacéutico seleccionado con base en la ruta de administración seleccionada, y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden combinarse con varios portadores farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas, trociscos,
15 dulces duros, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos portadores incluyen filtros o diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta
20 invención pueden endulzarse y saborizarse adecuadamente por medio de varios agentes del tipo comúnmente utilizado para este propósito.

El portador particular seleccionado y la proporción de ingrediente activo a portador están influenciados por la solubilidad y la naturaleza química de los compuestos terapéuticos, la ruta de administración seleccionada y las necesidades de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, en donde se administran estos compuestos oralmente en
25 forma de tableta, pueden utilizarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato di
30

1 cálcico. Pueden también utilizarse varios desintegradores
tales como almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos
complejos, junto con agentes lubricantes tales como estea-
5 rato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, en la pro-
ducción de tabletas para la administración oral de estos
compuestos. Para administración oral en forma de cápsulas,
los polietilenglicoles de peso molecular elevado se encuen-
tran entre los materiales preferidos para utilizarse como
portadores farmacéuticamente aceptables. En donde van a uti-
10 lizarse suspensiones acuosas para administración oral, los
compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes
emulsificantes o de suspensión. Pueden emplearse diluyentes
tales como etanol, propilenglicol, glicerina y sus combina-
ciones, así como también otros materiales.

15 Para propósitos de administración parenteral, pue-
den emplearse soluciones o suspensiones de los compuestos
de la presente en aceite de ajonjolí o de cacahuate, o en
soluciones acuosas de propilenglicol, así como también en
las soluciones acuosas estériles descritas a continuación
20 en la presente. Estas soluciones particulares son especial-
mente adecuadas para propósitos de inyección intramuscular
y subcutánea. Las soluciones acuosas disueltas en agua des-
tilada pura son también útiles para propósitos de inyección
intravenosa, con la condición de que su pH se ajuste apropia-
25 damente con anterioridad. Dichos aislamientos deben también
regularse adecuadamente en su pH si es necesario, y el dilu-
yente líquido hacerse primero isotónico con solución salina
suficiente.

Es necesario que el ingrediente activo forme una
30 proporción de la composición de manera que se obtendrá una

1 forma de dosis adecuada. Obviamente, pueden administrarse
varias formas de unidad de dosis aproximadamente al mismo
tiempo. Aunque las composiciones con menos de 0,005 por
ciento en peso de ingrediente activo pudieran ser utiliza-
5 das en ciertos casos, se prefiere emplear composiciones
que contienen no menos de 0,005 por ciento del ingrediente
activo; de otra manera, la cantidad de portador se hace
excesivamente grande. La actividad se incrementa con la
concentración del ingrediente activo. La composición puede
10 contener 10, 50, 75, 95 o un porcentaje aún más elevado en
peso del ingrediente activo.

Aunque el empleo de la presente invención está
dirigido hacia el tratamiento de mamíferos en general, lo
preferido son los seres humanos. Al determinar una dosis
15 eficaz para la terapia humana, los resultados del probado
en animales se extrapolan frecuentemente y se supone una
correlación entre la conducta de la prueba del animal y
la dosis propuesta en el ser humano. Cuando se encuentra
disponible una norma comercialmente empleada, el nivel de
20 dosis del candidato clínico en los seres humanos, se deter-
mina frecuentemente por comparación de su funcionamiento
con la norma en un animal de prueba. Por ejemplo, se emplea
beta-fenetilbiguanida como un agente hipoglicémico normal
y se administra a seres humanos al régimen de 50 a 150 mg.
25 diariamente. Se supone, entonces, que si los compuestos de
la presente invención tienen una actividad comparables a
la beta-fenetilbiguanida en el análisis de prueba, las do-
sis similares proporcionarán respuestas comparables en los
seres humanos.

30

Obviamente, el médico determinará finalmente la

1 dosis que será la más adecuada para un individuo particu-
lar, y variará con la edad, el peso y la respuesta del pa-
ciente particular, así como también con la naturaleza y el
5 grado de los síntomas y las características farmacodinámi-
cas del agente particular que va a administrarse. En térmi-
nos generales, se administrarán pequeñas dosis inicialmen-
te con un incremento gradual en la dosis hasta que se deter-
mine el nivel óptimo. A menudo se encontrará que cuando la
composición se administra oralmente, se requerirán cantida-
10 des más grandes del ingrediente activo, para producir el
mismo nivel que se produce por una cantidad pequeña adminis-
trada parenteralmente.

Teniendo en total consideración los factores ante-
riores, se considera que una dosis diaria efectiva de los
15 compuestos de la presente invención en los seres humanos
de aproximadamente 50 a 600 mg. por día, con una escala pre-
ferida de aproximadamente 50 a 400 mg. por día en dosis in-
dividuales o divididas, o de aproximadamente 0,07 a 0,6 mg/
kg. de peso del cuerpo, hará descender en forma efectiva
20 los niveles de azúcar en la sangre en seres humanos diabéti-
cos. Estos valores son ilustrativos y, por supuesto, puede
haber casos individuales en donde amerite escalas de dosis
superiores o inferiores.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamen-
te con el propósito de ilustración y no deben considerarse
25 como limitaciones de esta invención, muchas variaciones de
la cual son posibles sin apartarse del espíritu y alcance
de la misma.

EJEMPLO 1

- - - - -

1 Bromuro de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio

A. imidazo[1,2-a]piridina.

Se calienta a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 47 g. de 2-aminopiridina, 120 g. de una solución al 45% de cloroacetaldehído en agua y 50,4 g. de bicarbonato de sodio en 400 ml. de etanol anhidro y 100 ml. de agua. La mezcla de reacción se enfría, se trata con 900 ml. de agua y se extrae con éter dietílico (3 x 700 ml.). Los extractos combinados se secan, sobre sulfato de sodio y se concentran a un aceite café. La destilación da 18,8 g. del intermedio deseado como un aceite amarillo claro, p. e. 70°C./0,02 mm.

B. Bromuro de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio

A 1,77 g. de imidazo[1,2-a]piridina en 40 ml. de acetonitrilo, se agregan 3,42 g. de alfa-bromotolueno, y la mezcla resultante se calienta a reflujo toda la noche. La solución resultante se enfría, y los sólidos precipitados se filtran. La recristalización del producto crudo en acetonitrilo da origen al producto puro como un sólido blanco, 2,33 g. p. f. 169-171°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2Br$: C, 58,2; H, 4,5; N, 9,7.

Encontrado: C, 58,1; H, 4,5; N, 9,7.

EJEMPLO 2

Empezando con imidazo[1,2-a]piridina y el halogenuro apropiado y empleando el procedimiento del ejemplo 1-B, se preparan las siguientes sales cuaternarias en el % de rendimiento indicado:

Cloruro de 1-(2,6-diclorobencil)-imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 69%), p.f. 235-238°C.

- 1 Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3$: C, 53,6; H, 3,5; N, 8,9
 Encontrado: C, 53,5; H, 3,6; N, 9,1
 Cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 90%), p.f. 207-213°C.
- 5 Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3$: C, 53,6; H, 3,5; N, 8,9
 Encontrado: C, 53,4; H, 3,6; N, 9,0
 Cloruro de 1-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 85%), p.f. 197-200°C.
- 10 Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}ON_2Cl$: C, 65,6; H, 5,5; N, 10,2.
 Encontrado: C, 65,4; H, 5,5; N, 10,2.
 Cloruro de 1-(2-clorobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 62%), p.f. 212-215°C.
- 15 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$: C, 60,2; H, 4,3; N, 10,0
 Encontrado: C, 60,2; H, 4,3; N, 10,2
 Bromuro de 1-(3-clorobencil)-imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 85%), p.f. 206-208,5°C.
- 20 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2BrCl$: C, 51,9; H, 3,7; N, 8,1.
 Encontrado: C, 52,0; H, 3,7; N, 8,1.
 Cloruro de 1-(4-clorobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 81%), p.f. 241-245°C.
- 25 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$: C, 60,2; H, 4,3; N, 10,0
 Encontrado: C, 60,4; H, 4,3; N, 10,1.
 Bromuro de 1-(4-cianobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 80%), p.f. 216-218°C.
- 25 Anál. Calc. para $C_{15}H_{12}N_3Br$: C, 57,3; H, 3,9; N, 13,2.
 Encontrado: C, 57,0; H, 3,8; N, 13,1.
 Bromuro de 1-(2-bromobencil)-imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 49%), p.f. 229-232°C.
- 30 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2Br_2$: C, 45,7; H, 3,3; N, 7,6.
 Encontrado: C, 45,5; H, 3,4; N, 8,7.

- 1 Cloruro de 1-(4-bromobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 65%), p.f. 237-240°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2BrCl$: C, 52,0; H, 3,8; N, 8,7.
Encontrado: C, 52,1; H, 3,8; N, 8,7.
- 5 Cloruro de 1-(2-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 33%), p.f. 194-197°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2ClF$: C, 64,0; H, 4,6; N, 10,7.
Encontrado: C, 63,6; H, 4,6; N, 10,5.
- 10 Bromuro de 1-(4-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 33%), p.f. 154-156°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2BrF$: C, 54,7; H, 3,9; N, 9,1.
Encontrado: C, 54,3; H, 4,0; N, 8,9.
- 15 Cloruro de 1-(3-trifluorometilbencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 43%), p.f. 172-175°C.
Anál. Calc. para $C_{15}H_{12}N_2F_3Cl \cdot 1/2 H_2O$: C, 56,4; H, 4,1; N, 8,7.
Encontrado: C, 56,0; H, 4,1; N, 8,7.
- 20 Bromuro de 1-(4-fenilbencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 31%), p.f. 184-187°C.
Anál. Calc. para $C_{20}H_{17}N_2Br$: C, 65,8; H, 4,7; N, 7,6.
Encontrado: C, 65,6; H, 4,8; N, 7,6.
- 25 Bromuro de 1-(4-metilsulfonilbencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 76%), p.f. 254-256°C.
Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}O_2N_2SBr$: C, 49,1; H, 4,1; N, 7,6.
Encontrado: C, 49,1; H, 4,2; N, 7,7.
- 30 Bromuro de 1-(4-carbetoxibencil)imidazo[1,2-a]piridinio (rendimiento de 44%), p.f. 124-128°C.

1 Anál. Calc. para $C_{17}H_{17}O_2N_2Br \cdot 1/4 H_2O$: C, 55,6; H, 4,9;
N, 7,7.

Encontrado: C, 55,6; H, 5,1; N, 7,5.

Bromuro de 1-(4-dimetilsulfamoylbencil)imidazo-

5 $\left[1,2-a\right]$ piridinio (rendimiento de 11%), p.f. 230-235°C.

Anál. Calc. para $C_{16}H_{18}N_3O_2SBr$: C, 48,5; H, 4,6; N, 10,6.

Encontrado: C, 48,4; H, 4,7; N, 10,5.

Cloruro de 1-(1-naftilmetil)imidazo $\left[1,2-a\right]$ piri-
dinio (rendimiento de 62%), p.f. 236-240°C.

10 Anál. Calc. para $C_{18}H_{15}N_2Cl$: C, 73,3; H, 5,1; N, 9,5.

Encontrado: C, 73,5; H, 5,4; N, 9,3.

Bromuro de 1-(2-naftilmetil)imidazo $\left[1,2-a\right]$ piri-
dinio (rendimiento de 58%), p.f. 172-176°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br$: C, 63,7; H, 4,5; N, 8,3.

15 Encontrado: C, 63,8; H, 4,7; N, 8,0

Bromuro de 1-(8-quinolilmetil)imidazo $\left[1,2-a\right]$ pi-
ridinio (rendimiento de 49%), p.f. 228-230°C.

Anál. Calc. para $C_{17}H_{14}N_3Br$: C, 60,0; H, 4,2; N, 12,4.

Encontrado: C, 59,7; H, 4,2; N, 12,0.

20 Cloruro de 1-(2-furfuril)imidazo $\left[1,2-a\right]$ piridi-
nio, (rendimiento de 21%), p.f. 170-174°C.

Anál. Calc. para $C_{12}H_{11}ON_2Cl \cdot 1/4 H_2O$: C, 60,0; H, 5,3;

N, 11,7.

Encontrado: C, 60,2; H, 4,9; N, 11,7.

25 Bromuro de 1-(2-fenetil)imidazo $\left[1,2-a\right]$ piridinio
(rendimiento de 61%), p.f. 170-172,5°C.

Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}N_2Br$: C, 59,4; H, 5,0; N, 9,3.

Encontrado: C, 59,5; H, 5,1; N, 9,1.

EJEMPLO 3

30 Bromuro de 1-bencil-2,3-dihidro-1H-imidazo $\left[1,2-a\right]$

1 piridinioA. 2,3-Dihidroimidazo[1,2-a]piridina

Se calienta a 110° durante 52 horas, una mezcla de 72,5 g. de 2-aminopiridina y 67,0 g. de 2-cloroetanol.

5 La mezcla se enfría a temperatura ambiente y después se trata con agua y carbonato de sodio sólido suficiente para dar un pH de 8. Se agrega cloroformo (200 ml.), y el sistema de dos fases se calienta hasta que resulta una solución. La capa acuosa se separa, se lava nuevamente con cloroformo (2 x 100 ml.), y se concentra subsecuentemente a sequedad. El residuo de la capa acuosa se extrae con etanol. Los insolubles se filtran, y el filtrado de etanol se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. Los sólidos precipitados que comprenden 30,5 g. del producto, el cloruro de 15 1-(2-hidroxiethyl)-2-amino-piridinio, se filtran. La evaporación del filtrado a la mitad del volumen proporciona 31,4 g. adicionales del material deseado, p.f. 146-149°C.

50 g. del cloruro de 1-(2-hidroxiethyl)-2-aminopiridinio mencionado con anterioridad, se convierten en 41,0 20 g., p.f. 178-180°C. del producto deseado, con la sal bromhidrato, siguiendo el procedimiento de Burton y otros, J. Chem. Soc. (Perkins), (1972), 1940.

Se tratan 16 g. de la sal bromhidrato en 100 ml. de agua, con 20 ml. de solución acuosa al 20% (p/v) de hidróxido de sodio. La solución resultante se concentra al vacío a un volumen bajo y se extrae con benceno. La capa de benceno se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a 8,75 g. de un aceite amarillo que cristaliza en un sólido de punto de fusión bajo.

30 B. Bromuro de 1-bencil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]

1 Hemihidrato de cloruro de 1-(4-clorobencil)-2,3-
-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 181-183°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{14}N_2Cl \cdot 1/2 H_2O$: C, 57,9; H, 5,2;
N, 9,7.

5 Encontrado: C, 57,6; H, 4,8; N, 9,6.

Hemihidrato de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-2,3-
-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 163-165°C.
Anál. Calc. para $C_{15}H_{17}ON_2Cl \cdot 1/2 H_2O$: C, 63,1; H, 6,3;
N, 9,8.

10 Encontrado: C, 62,8; H, 6,1; N, 9,9.

EJEMPLO 5

Bromuro de 1-bencil-6-cloroimidazo[1,2-a]piridinio

15 Se calienta a temperaturas de reflujo toda la noche, una solución de 2,3 g. de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina y 3,42 g. de alfa-bromotolueno en 40 ml. de acetonitrilo seco. La solución se enfría y se agregan 35 ml. de éter dietílico. Los sólidos precipitados se recogen y se recristalizan dos veces en éter isopropanoldietílico, 3,8 g., p.
20 f. 193-195°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2ClBr$: C, 52,0; H, 3,7; N, 8,7.

Encontrado: C, 52,0; H, 3,8; N, 8,8.

EJEMPLO 6

25 Se repite el procedimiento del ejemplo 7, empezando con los reactivos requeridos, para dar las siguientes sales cuaternarias:

Cloruro de 1-(2-clorobencil)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 242-245°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_2$: C, 53,6; H, 3,5; N, 8,9.

30 Encontrado: C, 53,6; H, 3,6; N, 8,8.

- 1 Monohidrato de cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-
-6-cloroimidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 90-110°C.
Anál. Calc. Para $C_{14}H_{10}N_2Cl_4 \cdot H_2O$: C, 45,9; H, 3,3; N, 7,7.
Encontrado: C. 45,7; H, 3,7; N, 7,2.
- 5 Bromuro de 1-bencil-5,7-dimetilimidazo[1,2-a]pi
ridinio, p.f. 202-205°C.
Anál. Calc. para $C_{16}H_{17}N_2Br$: C, 60,6; H, 5,4; N, 8,9.
Encontrado: C, 60,5; H, 5,4; N, 9,0.
- 10 Cloruro de 1-(2-clorobencil)-5,7-dimetilimidazo-
[1,2-a]piridinio, p.f. 248-252°C.
Anál. Calc. para $C_{16}H_{16}N_2Cl_2$: C, 62,6; H, 5,3; N, 9,1.
Encontrado: C, 62,9; H, 5,3; N, 9,0.
- 15 Cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-5,7-dimetilimida
zo[1,2-a]piridinio, p.f. 220-223°C.
Anál. Calc. para $C_{16}H_{15}N_2Cl_3$: C, 56,3; H, 4,4; N, 8,2.
Encontrado: C, 56,3; H, 4,5; N, 8,4.
- 20 Bromuro de 1-bencil-8-benciloxiimidazo[1,2-a]pi
ridinio, p.f. 206-209°C.
Anál. Calc. para $C_{21}H_{19}N_2OBr$: C, 63,8; H, 4,8; N, 7,1
Encontrado: C, 64,0; H, 4,8; N, 7,1.
- Hemihidrato de cloruro de 1-(2-clorobencil)-8-ben
ciloxiimidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 209-212°C.
Anál. Calc. para $C_{21}H_{18}ON_2Cl_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 64,0; H, 4,9;
N, 7,1
Encontrado: C, 63,8; H, 4,3; N, 7,0.
- 25 Monohidrato de cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-8-
-benciloxiimidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 216-218°C.
Anál. Calc. para $C_{21}H_{17}ON_2Cl_3$: C, 57,6; H, 4,4; N, 6,4.
Encontrado: C, 57,4; H, 3,8; N, 6,3.
- 30 Bromuro de 1-bencil-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]pi

- 1 ridinio, p.f. 290°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_2Br$: C, 47,0; H, 3,1; N, 7,8.
 Encontrado: C, 46,9; H, 3,2; N, 7,8.
 Cloruro de 1-(2-clorobencil-6,8-dicloroimidazo-
- 5 \lceil 1,2-a \rceil piridinio, p.f. 212-215°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_{10}N_2Cl_4$: C, 48,3; H, 2,9; N, 8,1.
 Encontrado: C, 48,2; H, 2,9; N, 8,0.
 Cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-6,8-dicloroimi-
- 10 dazo \lceil 1,2-a \rceil piridinio, p.f. 218-220°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_9N_2Cl_5$: C, 44,0; H, 2,4; N, 7,3.
 Encontrado: C, 43,9; H, 2,5; N, 7,3.
 Bromuro de 1-bencil-5-cloroimidazo \lceil 1,2-a \rceil piri-
- 15 dinio, p.f. 223-226°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2BrCl$: C, 52,0; H, 3,7; N, 8,7.
 Encontrado: C, 51,7; H, 3,7; N, 8,7.
 Cloruro de 1-(2-clorobencil)-5-cloroimidazo \lceil 1,2-
- 20 -a \rceil piridinio, p.f. 191-194°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3$: C, 53,6; H, 3,5; N, 8,9.
 Encontrado: C, 53,3; H, 3,5; N, 9,0.
 Cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-5-cloroimidazo-
- 25 \lceil 1,2-a \rceil piridinio, p.f. 216-218°C.
 Anál. Calc. para $C_{14}H_{10}N_2Cl_4$: C, 48,3; H, 2,9; N, 8,1.
 Encontrado: C, 48,3; H, 3,1; N, 8,0.
 Bromuro de 1-bencil-5-benciloximidazo \lceil 1,2-a \rceil -
- 30 piridinio, p.f. 109-115°C.
 Anál. Calc. para $C_{21}H_{19}ON_2Br$: C, 63,8; H, 4,8; N, 7,1.
 Encontrado: C, 63,8; H, 4,9; N, 7,0.
 Bromuro de 1-bencil-5-metoxiimidazo \lceil 1,2-a \rceil piri-
- 30 dinio, p.f. 95-100°C.

1 Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}ON_2Br$: C, 56,4; H, 4,7; N, 8,8.
Encontrado: C, 46,8; H, 5,0; N, 9,0.

Cloruro de 1-(2-clorobencil)-5-metoxiimidazo-
[1,2-a]piridinio, p.f. 150°C.

5 Anál. Calc. para $C_{15}H_{14}ON_2Cl_2$: C, 58,3; H, 4,6; N, 7,1.
Encontrado: C, 58,2; H, 4,7; N, 9,3.

Hemihidrato de bromuro de 1-bencilimidazo[1,2-a]-
quinolinio, p.f. 225-258°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br \cdot 1/2 H_2O$: C, 62,1; H, 4,7; N, 8,1.
10 Encontrado: C, 62,5; H, 4,6; N, 8,1.

Cloruro de 1-(2-clorobencil)imidazo[1,2-a]quino-
linio, p.f. 250-254°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{14}N_2Cl_2$: C, 65,7; H, 4,3; N, 8,5.
Encontrado: C, 65,9; H, 4,4; N, 8,4.

15 EJEMPLO 7

Cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-2,3-dihidro-1H-6,8-diclo-
roimidazo[1,2-a]piridinio - - - - -

20 Se calienta a temperaturas de reflujo durante to-
da la noche, una mezcla de 1,89 g. de 2,3-dihidro-6,8-diclo-
roimidazo[1,2-a]piridina y 4,89 g. de cloruro de 2,4-di-
clorobencilo en 75 ml. de acetonitrilo seco. Se agrega éter
dietílico (35 ml.) a la mezcla de reacción enfriada, y los
sólidos precipitados resultantes se filtran y se secan. El
producto deseado se purifica adicionalmente mediante recris-
25 talización en acetonitrilo.

EJEMPLO 8

Yoduro de 1-metil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridinio

A. 2-(4-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina

30 Se calienta a temperaturas de reflujo durante 1,5
horas, una mezcla de 25,2 g. de bicarbonato de sodio, 12,3

1 g. de 2-amino-piridina y 30 g. de alfa-bromo-p-metoxiaceto-
 fenona en 100 ml. de agua y 550 ml. de etanol absoluto. La
 mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida a
 un sólido amarillo, el cual se divide entre cloroformo y
 5 agua. La capa orgánica se separa, secándose sobre sulfato
 de sodio. La separación del cloroformo al vacío deja el
 intermediario crudo como un sólido amarillo. La recristali-
 zación en etanol-agua da 15,2 g. del material deseado, p.
 f. 131-134°C.

10 B. Yoduro de 1-metil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-
 -a]piridinio -----
 A 2,23 g. de 2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pi-
 ridina en 50 ml. de acetonitrilo, se agregan 2,84 g. de yo-
 duro de metilo, y la mezcla de reacción resultante se pone
 15 a reflujo durante 3 horas. Se agrega yoduro de metilo adi-
 cional, (2 ml.), y se continúa el reflujo durante una hora.
 Los sólidos que precipitan por enfriamiento se filtran, y
 se disuelven parcialmente en isopropanol en ebullición y
 se filtran. El filtrado de isopropanol se enfría y se trata
 20 con éter dietílico. El producto cristalizado se filtra y se
 seca para dar 1,03 g., p.f. 194-196°C.

Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}N_2O$: C, 49,2; H, 4,1; N, 7,7.

Encontrado: C, 48,9; H, 4,2; N, 7,7.

EJEMPLO 9

25 Empleado el procedimiento del ejemplo 12-B y em-
 pezando con la 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina y el halogenu-
 ro de metilo apropiados, se sintetizan los siguientes com-
 puestos:

30 Yoduro de 1-metil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]-
 piridinio, p.f. 237-241°C.

- 1 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}BrI$: C, 40,5; H, 2,9; N, 6,8.
Encontrado: C, 40,5; H, 3,0; N, 6,8.
Yoduro de 1-metil-2-(4-tolil)imidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 218-220°C.
- 5 Anál. Calc. para $C_{15}H_{15}N_2I$: C, 51,4; H, 4,3; N, 8,0.
Encontrado: C, 51,6; H, 4,3; N, 8,1.
Yoduro de 1-metil-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 240-243°C.
- 10 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2ClI$: C, 45,4; H, 3,3; N, 7,6.
Encontrado: C, 45,9; H, 3,4; N, 7,7.
Yoduro de 1-metil-2-(2,4-diclorofenil)-imidazo[1,2-a]piridinio, p.f. 233-234°C.
- Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_2I$: C, 41,5; H, 2,7; N, 6,9.
Encontrado: C, 41,6; H, 2,8; N, 6,7.
- 15 EJEMPLO 10
Bromuro de 1-bencilimidazo[1,5-a]piridinio
2-formamidometilpiridina
A.
Se calienta bajo reflujo durante 3,5 horas, una mezcla de 32,4 g. de 2-aminometilpiridina y 96 ml. de ácido fórmico al 97%. La solución resultante se somete a destilación al vacío, aislándose el producto deseado como la fracción que hierve a 120°C./0,03 mm., 37,3 g. El producto que se aísla como un aceite amarillo, cristaliza en un sólido que tiene un punto de fusión de aproximadamente la temperatura ambiente.
- 20
25
30 B. Imidazo[1,5-a]piridina
A 13,6 g. de 2-formamidometilpiridina en un matraz de fondo redonde se agregan 25 ml. de oxocloruro de fósforo. Después de la reacción exotérmica, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se enfría rápi-

1 damente sobre hielo triturado. La mezcla acuosa se trata
 con suficiente solución acuosa al 20% de hidróxido de so-
 dio para proporcionar un pH de 9-10, y el producto libera-
 do se extrae en cloroformo (3 x 300 ml.). Los extractos se
 5 combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran
 a un aceite café claro, 14,0 g.

C. Bromuro de 1-bencilimidazo[1,5-a]piridinio

Se trata imidazo[1,5-a]piridina (3,9 g.) en
 100 ml. de acetonitrilo seco, con 6,8 g. de alfa-bromoto-
 10 lueno, y la mezcla de reacción resultante se calienta bajo
 reflujo durante 3 horas. La solución se enfría y se diluye
 con 250 ml. de éter dietílico. El precipitado resultante se
 filtra y se recristaliza en isopropanol-éter dietílico,
 7,92 g., p.f. 172-176°C.

15 Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2Br$: C, 58,2; H, 4,5; N, 9,7.

Encontrado: C, 58,3; H, 4,7; N, 9,7.

EJEMPLO 11

Se repite el procedimiento del ejemplo 14-C, em-
 pezando con el halogenuro apropiado e imidazo[1,5-a]piri-
 20 dina, para proporcionar los compuestos cuaternarios indica-
 dos:

Cloruro de 2-(2-clorobencil)imidazo[1,5-a]piri-
 dinio, p.f. 153-155°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$: C, 60,2; H, 4,3; N, 10,0

25 Encontrado: C, 60,0; H, 4,6; N, 9,7.

Hidrato de cloruro de 2-(2,4-diclorobencil)-imi-
 dazo[1,5-a]piridinio, p.f. 202-207°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3 \cdot 1/4 H_2O$: C, 52,9; H, 3,6;

N, 8,8.

30 Encontrado: C, 53,0; H, 3,8; N, 8,6.

- 1 Yoduro de 2-metilimidazo[1,5-a]piridinio, p.f. 160°C.
Anál. Calc. para $C_8H_9N_2I$: C, 36,9; H, 3,5; N, 10,8
Encontrado: C, 37,1; H, 3,6; N, 10,9
- 5 Solvato de acetonitrilo de yoduro de 1-fenil-2-metilimidazo[1,5-a]piridinio, p.f. 84-95°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2I \cdot CH_3CN$: C, 51,0; H, 4,3; N, 11,1
Encontrado: C, 50,9; H, 4,4; N, 10,7
- 10 Yoduro de 2-metil-3-fenilimidazo[1,5-a]piridinio, p.f. 197-199°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2I$: C, 50,0; H, 3,9; N, 8,3.
Encontrado: C, 50,1; H, 4,0; N, 8,3.
Bromuro de 2-bencilimidazo[1,5-a]quinolinio, p.f. 224-226°C.
- 15 Anál. calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br$: C, 63,7; H, 4,5; N, 8,3.
Encontrado: C, 63,4; H, 4,8; N, 8,2.
Cloruro de 2-(2-clorobencil)imidazo[1,5-a]quinolinio, p.f. 223-225°C.
- 20 Anál. Calc. para $C_{18}H_{14}N_2Cl_2$: C, 65,7; H, 4,3; N, 8,5.
Encontrado: C, 65,3; H, 4,2; N, 8,8.
Cloruro de 2-(2,4-diclorobencil)imidazo[1,5-a]quinolinio, p.f. 263-266°C.
Anál. Calc. para $C_{18}H_{13}N_2Cl_3$: C, 59,5; H, 3,6; N, 7,7.
- 25 Encontrado: C, 59,3; H, 3,9; N, 7,8.
- EJEMPLO 12
- Bromuro de 1-bencil-1H-imidazo[2,1-a]isoquinolinio.
- 30 Se calienta bajo reflujo durante 2 días, una solución de 600 mg. de imidazo[2,1-a]isoquinolina y 610 mg.

1 de alfa-bromotolueno en 25 ml. de acetonitrilo. La mezcla
de reacción se enfría subsecuentemente y se diluye con éter
dietílico. El precipitado resultante se recristaliza en iso-
propanoléter dietílico y después dos veces en isopropanol
5 para dar 570 mg., p.f. 247-249°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br$: C, 63,7; H, 4,5; N, 8,3.

Encontrado: C, 63,6; H, 4,8; N, 8,3.

Similarmente se prepara:

10 Hidrato de cloruro de 1-(2-clorobencil)-1H-imida-
zo[2,1-a]isoquinolinio, p.f. 226-229°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{14}N_2Cl_2 \cdot H_2O$: C, 62,3; H, 4,6; N, 8,1.

Encontrado: C, 62,0; H, 4,8; N, 8,0.

EJEMPLO 13

15 Bromuro de 2-bencilimidazo[5,1-a]isoquinolinio
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo

17., se calientan a temperatura de reflujo toda la noche
1,68 g. de imidazo[5,1-a]isoquinolina y 2,05 g. de alfa-
-bromotolueno en 50 ml. de acetonitrilo. Se agrega éter die-
tílico (25 ml.) a la mezcla de reacción enfriada y los sólidos
20 resultantes se filtran. La recristalización en isopropanol-éter dietílico proporciona 2,7 g. del producto purificado, p.f. 231-234°C.

Anál. calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br$: C, 63,7; H, 4,5; N, 8,3.

Encontrado: C, 63,6; H, 4,6; N, 8,1.

25 Similarmente, se prepara:

Hidrato de cloruro de 2-(2-clorobencil)imidazo-
[5,1-a]isoquinolinio, p.f. 215-217°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{14}N_2Cl_2 \cdot 1/4 H_2O$: C, 64,8; H, 4,4;

N, 8,4.

30 Encontrado: C, 64,6; H, 4,4; N, 8,2.

1 Hidrato de cloruro de 2-(2,4-diclorobencil)imida-
zo[5,1-a]isoquinolinio, p.f. 258-261°C.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{13}N_2Cl_3 \cdot 1/4 H_2O$: C, 58,7; H, 3,8;

N, 7,6.

5 Encontrado: C, 58,8; H, 3,8; N, 7,5.

EJEMPLO 14

Bromuro de 1-bencilpirazolo[1,5-a]piridinio.

Se calientan bajo reflujo toda la noche pirazolo-
[1,5-a]piridina (1,0 g.) y 2,05 g. de alfa-bromo-tolueno
10 en 30 ml. de acetonitrilo. La mezcla de reacción se enfría
y se diluye con 50 ml. de éter dietílico. El aceite que se
separa inicialmente de la solución cristaliza por agitación
y se recristaliza subsecuentemente en isopropanol-éter die-
tílico, 1,3 g., p.f. 135-138°C.

15 Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2Br$: C, 58,2; H, 4,5; N, 9,7.

Encontrado: C, 58,3; H, 4,6; N, 9,6.

Similarmente se preparan:

Hidrato de cloruro de 1-(2-clorobencil)pirazolo-
[1,5-a]piridinio, p.f. 121-123°C.

20 Anál. calc. para $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot H_2O$: C, 56,6; H, 4,8; N, 9,4.

Encontrado: C, 55,9; H, 4,6; N, 9,3.

Hidrato de cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)pirazo-
lo[1,5-a]piridinio, p.f. 125-130°C.

Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3 \cdot H_2O$: C, 50,7; H, 4,0; N, 8,5.

25 Encontrado: C, 50,8; H, 4,0; N, 8,4.

EJEMPLO 15

Bromuro de 2-bencilpirrolo[1,2-a]pirazinio

Se agita a temperatura ambiente, una mezcla de
reacción que comprende 2,0 g. de pirrolo-[1,2-a]pirazina
30 y 4,27 g. de alfa-bromotolueno en 50 ml. de acetonitrilo se-

- 1 co, toda la noche. Se agrega éter dietílico (50 ml.), a la suspensión, y los sólidos se filtran. La recristalización en isopropanol-éter dietílico da 3,48 g. del producto purificado, p.f. 173-177°C.
- 5 Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2Br$: C, 58,2; H, 4,5; N, 9,7.
Encontrado: C, 58,0; H, 4,6; N, 9,6.
Similarmente, se preparan:
Hidrato de cloruro de 2-(2-clorobencil)-pirrolo-
[1,2-a]pirazinio, p.f. 188-190°C.
- 10 Anál. Calc. para $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 58,4; H, 4,6;
N, 9,7.
Encontrado: C, 58,6; H, 4,6; N, 9,7.
Hidrato de cloruro de 2-(2,4-diclorobencil)pirro-
lo[1,2-a]pirazinio, p.f. 208-211°C.
- 15 Anál. Calc. para $C_{14}H_{11}N_2Cl_3 \cdot 1/4 H_2O$: C, 52,9; H, 3,6;
N, 8,8.
Encontrado: C, 52,7; H, 3,7; N, 8,7.
Hidrato de bromuro de 5-bencilpirrolo[1,2-a]qui-
noxalinio, p.f. 204-206°C.
- 20 Anál. Calc. para $C_{18}H_{15}N_2Br \cdot H_2O$: C, 60,5; H, 4,8; N, 7,8.
Encontrado: C, 60,9; H, 4,7; N, 7,8.
Hidrato de cloruro de 5-(2-clorobencil)pirrolo-
[1,2-a]quinoxalinio, p.f. 228°C. (desc.).
- 25 Anál. Calc. para $C_{18}H_{14}N_2Cl_2 \cdot 1/4 H_2O$: C, 64,8; H, 4,4;
N, 8,4.
Encontrado: C, 64,9; H, 4,4; N, 8,2.
Hidrato de cloruro de 5-(4-clorobencil)pirrolo-
[1,2-a]quinoxalinio, p.f. 215°C. (desc.).
- 30 Anál. Calc. para $C_{18}H_{24}N_2Cl_2 \cdot 3/4 H_2O$: C, 63,1; H, 4,6;
N, 8,2.

1 Encontrado: C, 63,1; H, 4,5; N, 8,0.

EJEMPLO 16

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, y empezando con la base heterocíclica y el halogenuro apropiados, se preparan los compuestos cuaternarios indicados:

10 Cloruro de 5-(2,4-diclorobencil)pirrolo[1,2-a]quinoxalino; cloruro de 2-(4-clorobencil)pirrolo[1,2-a]pirazino; bromuro de 1-(4-clorobencil)pirazolo[1,5-a]piridino; cloruro de 1-(2,4-diclorobencil)-1H-imidazo[2,1-a]isoquinolinio; bromuro de 1-(4-clorobencil)-1H-imidazo[2,1-a]isoquinolinio y bromuro de 2-(4-clorobencil)-imidazo[5,1-a]isoquinolinio.

EJEMPLO 17

Salas de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio

15 Se empaca una columna de intercambio de iones de aproximadamente 2,5 cm. x 60 cm. con Amberlite IR 400 en solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio. La columna se lava concienzudamente en forma sucesiva con 3 litros de hidróxido de sodio acuoso 1 normal, 3 litros de hidróxido de sodio acuoso 5 normal, 2 litros de hidróxido de sodio acuoso 2,5 normal y 3 litros de hidróxido de sodio acuoso 5 normal. La columna se lava entonces con agua desionizada hasta que los lavados son neutros al papel pH.

Sal Acetato

25 Se hace pasar a través de la columna preparada, 1 g. de bromuro de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio disuelto en agua. Se hace pasar después agua desionizada a través de la columna, hasta que todas las fracciones básicas (a través del papel pH) se han recogido. A las fracciones básicas combinadas se agregan 10 ml. de ácido acético y la solu

30

1 ción resultante se concentra a sequedad al vacío. El aceite
resultante cristaliza cuando se tritura con isopropanol-
-acetato de etilo. La sal acetato es muy hidrocópica.

Sal Sulfato

5 Como en la descripción para la preparación de la
sal acetato, se hace pasar 1 g. de bromuro de 1-bencilimidazo
zo[1,2-a]piridinio disuelto en agua a través de la columna
na preparada mencionada con anterioridad, recogándose las
fracciones básicas que resultan del agua desionizada (50
10 ml.). A estas fracciones básicas combinadas se agregan 170
mg. de ácido sulfúrico, y la solución resultante se concentra
bajo presión reducida a sequedad, 680 mg., p.f. 257°C.
Anál. Calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$: C, 65,4; H, 5,1; N, 10,9
Encontrado: C, 65,3; H, 5,0; N, 10,5.

15 Sal Yoduro

Empleando el mismo procedimiento general, 850 mg.
de bromuro de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio, dan 870 mg.
de la sal yoduro correspondiente, p.f. 134-136°C.
Anál. Calc. para $C_{14}H_{13}N_2I$: C, 50,0; H, 3,9; N, 8,3.
20 Encontrado: C, 49,9; H, 3,9; N, 8,1.

Sal Tosilato

Empleando el mismo procedimiento, 850 mg. de bro-
muro de 1-bencilimidazo[1,2-a]piridinio dan 850 mg. de la
sal tosilato correspondiente, p.f. 156-158°C.
25 Anál. Calc. para $C_{21}H_{20}O_3N_2S$: C, 66,3; H, 5,3; N, 7,4.
Encontrado: C, 65,9; H, 5,3; N, 7,4.

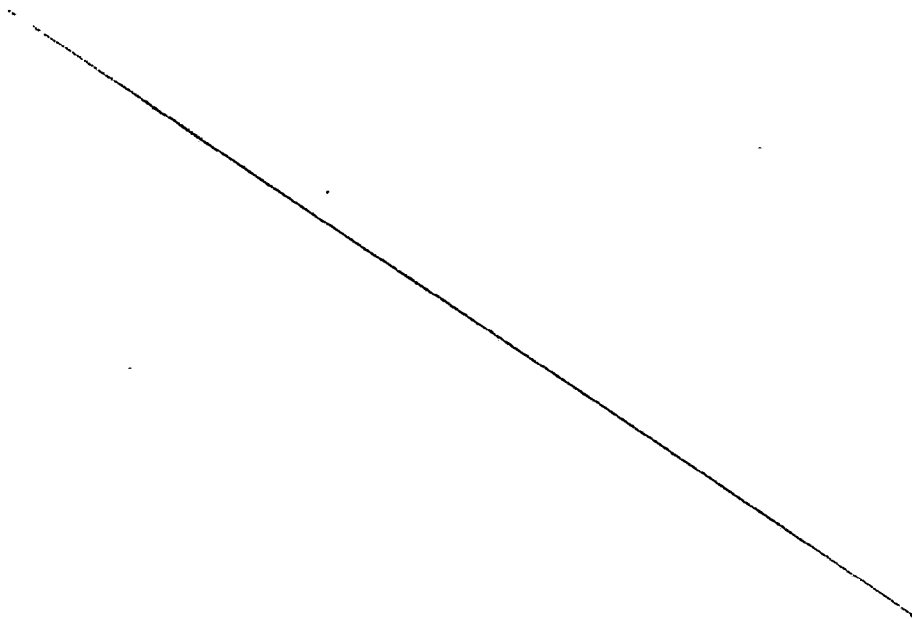
EJEMPLO 18

Probado Hipoglicémico

30 El probado hipoglicémico de los compuestos de la
presente invención, se lleva a cabo mediante un procedimien-

1 to normal y comprende agrupar ocho conejillos de indias ma-
chos, de raza Hartley, que se han tenido en ayuno de 18 a
24 horas, en cada grupo. Se obtienen muestras de sangre de
5 los animales anestesiados con pentobarbital mediante pun-
sión cardíaca. Cada uno de los 8 animales se dosifica in-
traperitonealmente con una dosis dada del compuesto de prue-
ba. Se toman muestras de sangre 1, 2 y 4 horas después de
la dosificación y la sangre venosa se diluye a 1:10 con so-
lución salina y se analiza en cuanto a niveles de azúcar en
10 la sangre en un autoanализador, expresándose los niveles co-
mo mg%. La actividad del compuesto de prueba se expresa co-
mo el porcentaje de descenso del azúcar en la sangre en la
primera, la segunda y la cuarta hora, cuando se compara con
el nivel de azúcar en la sangre de un grupo de ocho anima-
15 les de control que se han dosificado similarmente con una
solución salina.

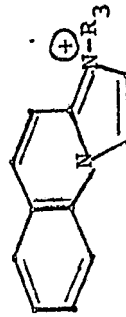
Se probaron las siguientes sales cuaternarias re-
presentativas como agentes hipoglicémicos, siguiendo el pro-
cedimiento mencionado con anterioridad, y se encuentra que
20 son activas en el nivel de dosis indicado.



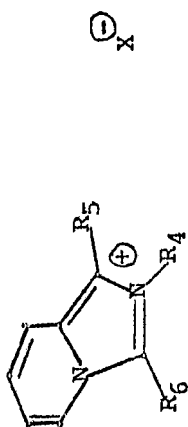


R_1	R_3	X	Dosis mg/kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre			
				T_1	T_2	T_3	T_4
H	$C_6H_5CH_2$	I	30	18	55	65	65
H	$2-ClC_6H_4CH_2$	Cl	25	14	27	57	57
H	$2,6-Cl_2C_6H_3CH_2$	Cl	50	4	16	49	49
H	$4-CH_3OC_6H_4CH_2$	Cl	50	19	51	60	60
H	$4-FC_6H_4CH_2$	Br	50	33	70	89	89
H	$4-BrC_6H_4CH_2$	Br	50	51	84	--	--
H	$3-CF_3C_6H_4CH_2$	Cl	50	10	25	80	80
H	$4-pC_6H_4CH_2$	Br	50	45	53	46	46
H	$C_6H_5CH_2CH_2$	Br	50	37	75	80	80
H	2-furfurilo-	Cl	50	38	71	67	67
H	8-quinolilmetilo-	Br	50	14	68	86	86

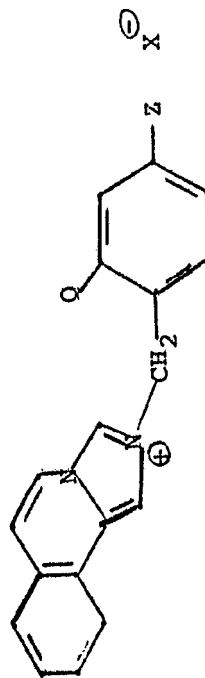
<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	X	Dosis mg/kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre			
				<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₃</u>	<u>T₄</u>
5-OH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ -	Br	50	31	70		86
5,7-(CH ₃) ₂	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	Cl	50	25	55		55
8-øCH ₂ O	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	Cl	50	17	70		--
6-Cl	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	Cl	50	5	32		35



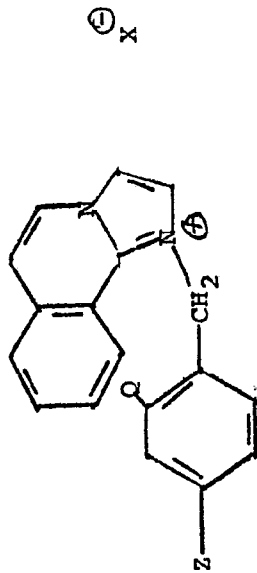
<u>R₃</u>	X	Dosis, mg/kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre		
			<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₃</u>
2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	Cl	18	0	21	79
C ₆ H ₅ CH ₂ -	Br	18	4	4	47



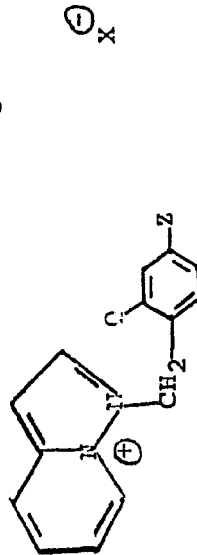
<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>X</u>	<u>Dosis, mg/kg.</u>	<u>% de descenso del nivel de azúcar en la sangre</u>		
					<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₄</u>
C ₆ H ₅ CH ₂	H-	H-	Br	18	17	63	72
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	H-	H-	Cl	25	7	14	28
2-ClC ₆ H ₄ CH ₂	H-	H-	Cl	18	13	41	67



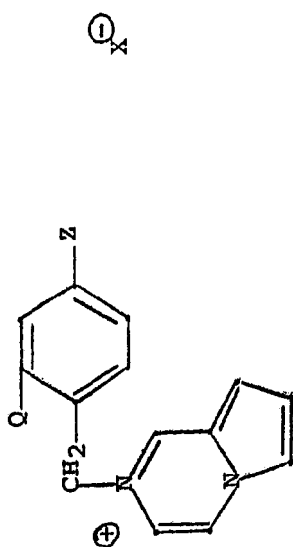
<u>Q</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>Dosis, mg/KG</u>	<u>% de descenso del nivel de azúcar en la sangre</u>		
				<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₄</u>
H	H	Br	50	21	25	80
Cl	Cl	Cl	50	0	3	20



Q	Z	X	Dosis, mg./kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre			
				$\frac{T_1}{1}$	$\frac{T_2}{2}$	$\frac{T_4}{4}$	
Cl	H	Cl	18	7	13	14	
H	H	Br	50	31	59	86	



Q	Z	X	Dosis, mg./kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre			
				$\frac{T_1}{1}$	$\frac{T_2}{2}$	$\frac{T_4}{4}$	
H	H	Br	50	18	62	86	



% de descenso del nivel de azúcar en la sangre

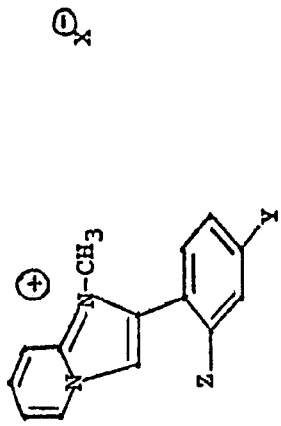
Dosis, mg/kg.

X

Z

Q

	T ₁	T ₂	T ₄
Cl	9	21	46
H	10	62	64
Cl	13	33	31



Z	Y	X	Dosis, mg/kg.	% de descenso del nivel de azúcar en la sangre			
				<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₄</u>	
Cl	Cl	I	50	0	16	43	
H	Cl	I	50	18	68	90	
H	Br	I	50	14	53	70	
H	CH ₃ O	I	50	23	53	52	
H	H	Br	18	8	32	78	

		% de descenso del nivel de azúcar en la sangre		
		<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₄</u>
		4	13	40

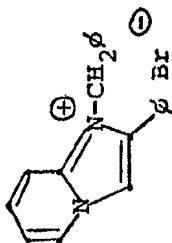
Dosis,
mg/kg.

18

X

Y

Z



1

REIVINDICACIONES

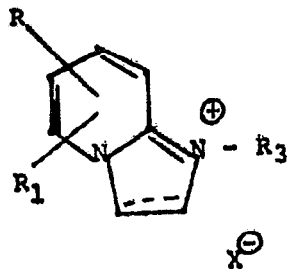
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

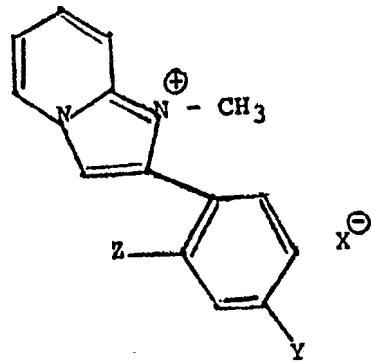
1ª.- Un procedimiento para preparar sales cuaternarias que tienen propiedades hipoglucémicas, seleccionadas del grupo que consiste de

15



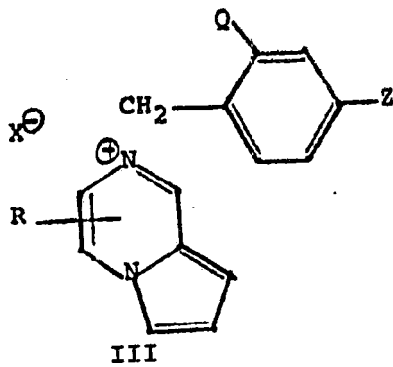
I

y



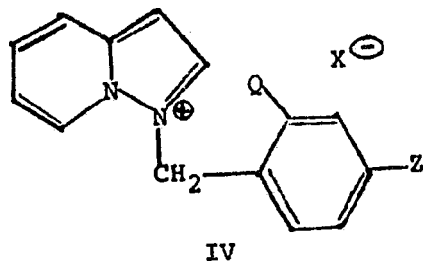
II

20



III

25

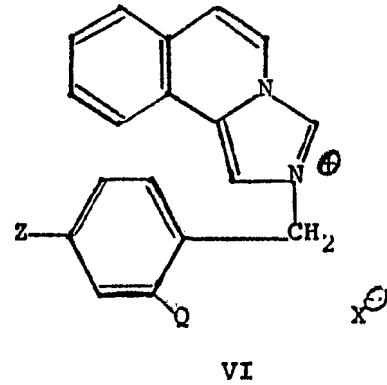
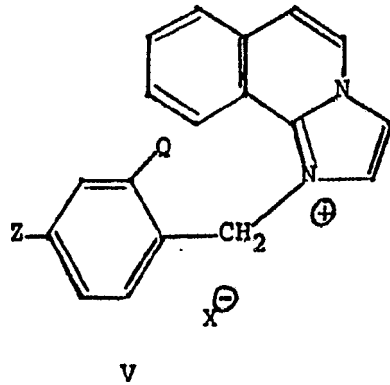


IV

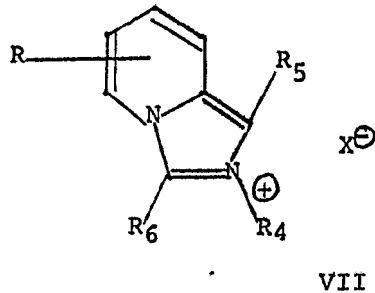
30

1

5



10



15

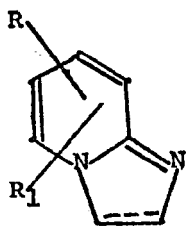
20

25

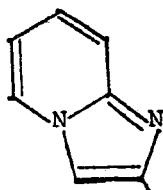
en donde R es hidrógeno o los átomos de carbono e hidrógeno que completan una porción 6,7-benzo condensada; R₁ es de hasta 2 miembros seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, metilo, metoxi y benciloxi; R₂ es bencilo, furfurilo, alfa-naftilmetilo, beta-naftilmetilo, 8-quinolil metilo, beta-fenetilo o bencilo sustituido, en donde el sustituyente es cloro, flúor, bromo, dicloro, trifluorometilo, ciano, metilsulfonilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, carboxi, fenilo o metoxi; X es un anión farmacéuticamente aceptable; Y es cloro, bromo o metoxi; y Z o Q es hidrógeno o cloro, caracterizado por cuaternizar un heterocíclico de nitrógeno condensado, seleccionado del grupo que consiste de

30

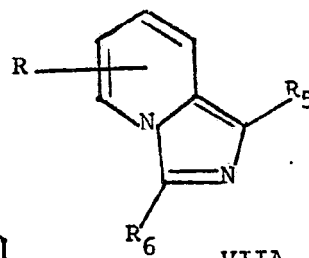
1



IA



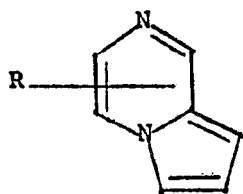
IIA



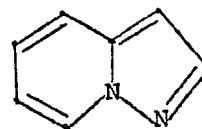
VIIA

5

10

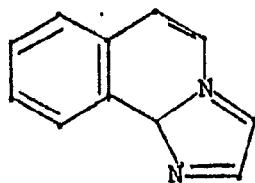


IIIA

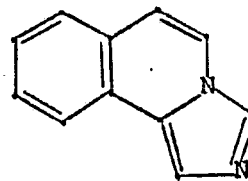


IVA

15



VA

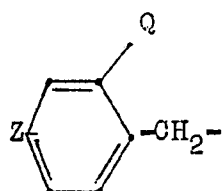


VIA

20

25 en donde R, R₁, R₅, R₆, Y, Z y Q son como se definió antes, con un compuesto de la fórmula



en donde M es el grupo R₃, R₄ o Z--CH₂-

30 apropiado, como se definió antes, y X es un anión farmacéu

1 ticamente aceptable.

2ª.- Procedimiento para preparar sales cuaternarias que tienen propiedades hipoglicémicas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10. SET. 1970

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Poder 

MCC.

